



Odborné stanovisko Slovenskej angiologickej spoločnosti k profylaxii venózneho tromboembolizmu u pacientov s infekciou COVID-19

Autori:

Ivar Vacula¹, Denisa Čelovská², Katarína Dostálová³, Andrej Džupina⁴, Mária Rašiová⁵, Viera Štvrtinová², Juraj Maďarič⁶

Pracoviská autorov:

- 1 – Angiologická-interná ambulancia, VASA-CARE, sro., Trnava
- 2 – I. Interná klinika UNB a LFUK, Bratislava
- 3 – Nemocnica akad. L. Déreza UNB, Bratislava
- 4 – Angiologická ambulancia, Alian s.r.o., Bardejov
- 5 – Klinika angiológie UPJŠ a VÚSCH, a.s., Košice
- 6 – Klinika angiológie LFUK a NÚSCH, a.s., Bratislava

Úvod

Infekčné ochorenie tzv. novým koronavírusom známe ako COVID-19 je najmä pri ťažších priebehoch spojené s masívnou imunologickou odpoveďou. Súčasťou cytokínovej búrky je aj nežiadúca aktivácia zrážania krvi s klinickými dôsledkami v podobe významne zvýšeného rizika výskytu hlbokoj žilovej trombózy a pľúcnej embólie (venózny tromboembolizmus – VTE), ako aj arteriálnych aterosklerotických príhod. Účelom tohto dokumentu je zdieľanie odporúčania – stanoviska špecialistov, ktorých konsenzus má pomôcť v optimálnej prevencii VTE u pacientov s COVID-19.

V súčasnej situácii pri nedostatku overených dát a postupov prináša denná klinická prax zdravotníckych zariadení používanie rôznych tromboprolifaktických dávok, často rutinné použitie stredných a vyšších dávok LMWH. Cieľom tohto stanoviska je uviesť dáta s podporou súčasnej medicíny

dôkazov, pričom viaceré aktuálne prebiehajúce štúdie napomôžu zjednoteniu budúcich postupov a zlepšeniu tromboprofylaxie u hospitalizovaných pacientov, ako aj u časti rizikových chorých s COVID-19 ošetrovaných v domácej starostlivosti.

OBSAH

1. DIAGNOSTIKA VTE – indikácie, postupy
2. HOSPITALIZOVANÍ PACIENTI S COVID-19
 - A. ŠTANDARDNÉ ODDELENIA (MIMO JIS/ARO)
 - B. JIS/ARO/UPV – INTENZÍVNA STAROSTLIVOSŤ
3. PREDĹŽENÁ TROMBOPROFYLAXIA PO UKONČENÍ HOSPITALIZÁCIE
4. VTE – PROFYLAXIA U IMOBILIZOVANÝCH PACIENTOV S COVID-19, LIEČENÝCH V DOMÁCOM PROSTREDÍ
5. PRERUŠENIE/UKONČENIE TROMBOPROFYLAXIE A LIEČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

1. DIAGNOSTIKA VTE – indikácie, postupy

- ultrazvukový skrining hlbkej žilovej trombózy (HŽT) u asymptomatických chorých (bez klinických príznakov HŽT) sa neodporúča. Naopak, včasná kompresívna ultrasonografia (CUS) pri akomkoľvek klinickom podozrení na hlbokú žilovú trombózu, alebo pri pátraní po zdroji embolizácie, je indikovaná tak rýchlo ako sa dá na danom pracovisku realizovať, optimálne pomocou „bed-side“ ultrazvuku. Pri zvýšených hodnotách D-dimérov je indikácia CUS v kompetencii ošetrojúceho lekára, klinické znaky HŽT/PE je však naďalej potrebné vnímať ako najsilnejší podnet k vyšetreniu. CUS vyšetrenie má optimálne realizovať angiológ alebo rádiológ.
- laboratórne znaky vedúce k úvaha o intenzifikácii tromboprofylaxie: vzostup hladiny D-dimérov, predĺženie protrombínového času, pokles počtu krvných doštičiek (Tr) pod $100 \times 10^9/l$, alebo hladiny fibrinogénu (Fbg) pod 2 g/l, znaky intravaskulárnej hemolýzy, či syndrómu cytokínovej búrky. Posúdenie týchto parametrov môže vyžadovať konzílium hematológa.
- Ostatné časti diagnostiky VTE – indikácia CT pulmoangiografie, echokardiografického vyšetrenia a podobne, ostávajú bez zmien voči bežnej praxi a všeobecne známym odporúčaniam.

2. HOSPITALIZOVANÍ PACIENTI S COVID-19

ŠTANDARDNÉ ODDELENIA (MIMO JIS/ARO/UPV)

- chronická – udržiavacia antiagregačná/antikoagulačná liečba sa po prijatí pacienta pre COVID-19 nemá meniť ani prerušovať, ale v prípade antiagregačnej liečby, ak nie je prítomné vysoko zvýšené riziko krvácania, je potrebné pridať k antiagregačnej liečbe aj LMWH v tromboprofylaktickej dávke (napr. ku klopidogrelu 75 mg alebo ASA 100 mg pridať enoxaparin 40 mg alebo dalteparin 5000 IU alebo nadroparin 3800 IU 1 × denne s.c. u pacientov ≤ 70 kg

a 5700 IU 1 × denne s.c. u pacientov > 70 kg). Je možné podávať aj nefrakcionovaný heparín (UFH), ale len v prípade núdze a nedostupnosti LMWH či inej kontraindikácie (alergia).

- neodporúčame navyšovanie dávky antikoagulačnej liečby/profylaxie u pacientov, ktorých stav sa nezhorší a nevyžaduje presun na JIS/ARO lôžka. V prípade vzostupu D-diméru odporúčame podávanie tromboproylaktickej dávky LMWH, u pacientov s vysokým rizikom VTE a nízkym rizikom krvácania možno zvážiť pri vzostupe D-diméru >2 aplikáciu plnej antikoagulačnej dávky.
- odporúčame redukciiu dávky LMWH u pacientov s extrémne nízkou hmotnosťou (pod 40kg), alebo u pacientov s východiskovými hodnotami Tr pod $50 \times 109/l$ – napr. na dalteparín 2500 j, enoxaparín 20 mg 1 × denne, fondaparín 2,5 mg 1 x denne s.c.). U pacientov s trombocytopeniou pod $30 \times 109/l$ alebo s krváčovými prejavmi sa vyžaduje hematologické konzílium. U pacientov s pokročilou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu pod 30 ml/min.) odporúčame zvážiť podávanie dalteparínu v neredukovanej tromboproylaktickej dávke alebo v prípade nutnosti kombinácie s antiagregačnou liečbou redukovať dalteparín na 2500 IU 1 × denne s.c.

JIS/ARO/UPV - INTENZÍVNA STAROSTLIVOSŤ

- odporúčame dôslednú a rutinnú tromboproylaxiu u ťažko chorých pacientov pri pravidelnom prehodnocovaní rizík krvácania. Indikovaná je tromboproylaktická dávka LMWH (výnimočne UFH), u pacientov s BMI ≥ 30 je nutné zvážovať navýšenie dávky o 50%.
- u imobilizovaných pacientov na UPV počas doby imobilizácie odporúčame plnú terapeutickú dávku LMWH korigovanú na hmotnosť pacienta. Pri nutnosti kombinácie s antiagregačnou liečbou odporúčame zvážiť kontrolu anti-Xa aktivity a pridanie PPI (inhibítorov protónovej pumpy). Stanovenie účinnosti pomocou anti-Xa aktivity považujeme za vhodné obzvlášť u obéznych pacientov a u gravidných pacientiek.
- ak sú k dispozícii prostriedky mechanickej tromboproylaxie, je vhodné ich použiť v kombinácii s farmakologickou tromboproylaxiou
- monitorovanie anti-Xa aktivity odporúčame u extrémne obéznych pacientov, v gravidite a tiež pri pokročilom renálnom zlyhávaní. U týchto pacientov je vhodné dávku LMWH (UFH) konzultovať s hematológom.

3. PREDĽŽENÁ TROMBOPROYLAXIA PO PREPUSTENÍ Z HOSPITALIZÁCIE

- LMWH v tromboproylaktickej dávke (alebo NOAC/DOAC „off-label“) sa majú použiť u pacientov vo vysokom riziku VTE aj po prepustení do domácej starostlivosti po dobu 14 dní. Riziko možno odhadovať pomocou skórovacieho systému IMPROVE VTE skóre (viď nižšie v Tabuľke). Odporúčanie platí pre skupinu pacientov so skóre ≥ 4 , má sa zvážiť u pacientov so skóre nad 2 so súčasne zvýšenými D-dimérmami.
- Odporúčame zvážiť predĺženie tromboproylaxie do 4 - 6 týždňov u selektovanej skupiny pacientov s vysokým rizikom VTE (anamnéza VTE, trombofilný stav, obezita, imobilizácia, onkologické ochorenie, COVID-19 pneumónia, sepsa, zvýšený D-dimér > dvojnásobok hornej

hranice normy) pri súčasne nízkom riziku krvácania, a to aj keď už odzneli symptómy ochorenia COVID-19.

Tabuľka: IMPROVE VTE skóre

Rizikový faktor VTE	Skóre
Anamnéza prekonanej VTE príhody	3
Známa trombofília	2
Súčasná paréza/plégia dolnej končatiny	2
Malignita	2
Pobyt na JIS/ARO/UPV	1
Kompletná imobilizácia dlhšia ako 1 deň	1
Vek nad 60 rokov	1

4. VTE PROFYLAXIA U IMOBILIZOVANÝCH PACIENTOV S COVID-19 LIEČENÝCH V DOMÁCOM PROSTREDÍ

- Nie je k dispozícii dostatočná EBM pre podporu rutínnej farmakologickej tromboprophylaxie VTE v domácom prostredí.
- Domnievame sa, že symptomatickí imobilizovaní pacienti s infekciou COVID-19 s pridruženými závažnými chronickými ochoreniami (srdcové zlyhávanie, CHOCHP, chronické ochorenie obličiek, aktívne reumatické alebo onkologické ochorenie), ako aj symptomatickí imobilizovaní pacienti po prekonanej VTE príhode alebo so známou trombofiliou, môžu profitovať z pridania tromboprophylaktickej dávky LMWH po dobu trvania symptómov ochorenia COVID-19.
- Odporúčame podávať tromboprophylaktickú dávku najmä u imobilizovaných pacientov/klientov DSS so symptomatickým priebehom COVID-19 po dobu trvania symptómov ochorenia.

5. PRERUŠENIE/UKONČENIE TROMBOPROFYLAXIE A LIEČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKÁCIÍ

- U pacientov bez znakov aktívneho krvácania: prerušenie farmakologickej tromboprophylaxie či antikoagulačnej liečby alebo redukcia pôvodnej dávky LMWH sa všeobecne odporúča pri hodnote Tr 30 – 50 × 10⁹/l. K redukcii dávky už pri hodnotách Tr pod 100 × 10⁹/l možno pristúpiť u fragilných pacientov so zvýšenou pravdepodobnosťou krvácania a súčasným ochorením COVID 19 (napr. anamnéza krvácania do gastrointestinálneho traktu v minulosti, aktívne onkologické ochorenie s rizikom závažného krvácania, pooperačné stavy). V týchto prípadoch odporúčame konzultáciu hematológa. Pri náhlom poklese hodnôt Tr o 30 – 50% východiskovej hodnoty po začatí profylaxie/liečby je rovnako nutná konzultácia hematológa.
- Pri aktívnom krvácaní je okrem prerušenia antikoagulačnej liečby a tromboprophylaxie indikovaná substitúcia Tr s cieľom udržať ich hodnoty nad 50 × 10⁹/l, pri predĺžení INR resp. APTT nad 1,5 alebo poklese Fbg pod 1,5 g/l, substitúcia plazmy (15 – 25 ml/kg) alebo podanie koncentráty

Fbg. V prípade závažného krvácania/koagulopatie a nemožnosti podania plazmy – napr. pri riziku objemového preťaženia, je po konzultácii hematológa indikované podanie koncentráту faktorov protrombínového komplexu.

- Neodporúčame rutinné podávanie kyseliny tranexamovej u pacientov s koagulopatiou navodenou pri infekcii COVID-19.

Vysvetlivky – zoznam skratiek:

ASA – kyselina acetylosalicylová

APTT – (aktivovaný) parciálny tromboplastínový čas

CT AG – CT-angiografické vyšetrenie

CUS – kompresívna ultrasonografia

DSS – domov sociálnych služieb

Fbg – fibrinogén

HŽT/PE/VTE – hlboká žilová trombóza/pľúcna embólia/venózný tromboembolizmus

CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc

INR – international normalized ratio

JIS/ARO/UPV – jednotka intenzívnej starostlivosti/anesteziologicko-resuscitačné oddelenie/umelá pľúcna ventilácia

LMWH – heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou

Tr – trombocyty

UFH – nefrakcionovaný heparín

Literatúra:

- 1) American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. June 23, 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vteanticoagulation>.
- 2) Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. Journal of thrombosis and thrombolysis 2020, 50(1), 72-81.
- 3) Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-73.
- 4) Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep-vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: The MEDENOX trial. Semin Hematol. 2001;38(2 Suppl 5):31-8.

- 5) Hughes S, Szeki I, Nash, MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients—the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014; 7(5): 442-449.
- 6) Chow JH, Khana AK, Kethireddy S et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesthesia and analgesia*, doi:10.1213/ane.
- 7) Li Y, Xu Y, Shi P et al. Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis event. in patients with severe COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Altimore)* 2020, 99(32), e21380.
- 8) McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. *EBioMedicine*, 2020; 61, 103026.
- 9) Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, Holley AB, Jimenez D, Le Gal G, Rali P, Wells P. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-1163.
- 10) National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- 11) Pavon i V, Gianesello L, Pazzi M et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill COVID-19 patients treated with higher than standard low molecular weight heparin doses and aspirin: A call to action, *Thrombosis research* 2020; 196: 313-317.
- 12) Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-1865.
- 13) Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1023-6.